

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIX COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD
 AN 1997-132352 [12] WPIX
 DNC C1997-042690
 TI Granular prepn. for masking bitterness of drug without solidifying -
 comprises oily low melting powdery material coating and oil absorbent
 polymer.
 DC A96 B07
 IN FUNADA, A; NAKAGAMI, H; YAMAO, T
 PA (DAUC) DAIICHI PHARM CO LTD; (DAUC) DAIICHI SEIYAKU CO
 CYC 63
 PI WO 9703656 A1 19970206 (199712)* JA 17p A61K009-50 <--
 RW: AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD
 SE SZ UG
 W: AL AU BB BG BR CA CN CU CZ EE GE HU IL IS JP KR LK LR LT LV MG MK
 MN MX NO NZ PL RO SG SI SK TR TT UA US UZ VN
 AU 9664707 A 19970218 (199723) A61K009-50
 NO 9800245 A 19980323 (199822) A61K000-00
 EP 841062 A1 19980513 (199823) EN 9p A61K009-50
 R: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE
 JP 09506543 X 19980825 (199844) A61K009-50
 AU 700961 B 19990114 (199914) A61K009-50
 CN 1207674 A 19990210 (199925) A61K009-50
 KR 99035794 A 19990525 (200032) A61K009-50
 US 6217910 B1 20010417 (200123) A61K009-32
 ADT WO 9703656 A1 WO 1996-JP2028 19960719; AU 9664707 A AU 1996-64707
 19960719; NO 9800245 A WO 1996-JP2028 19960719, NO 1998-245 19980120; EP
 841062 A1 EP 1996-924165 19960719, WO 1996-JP2028 19960719; JP 09506543 X
 WO 1996-JP2028 19960719, JP 1997-506543 19960719; AU 700961 B AU
 1996-64707 19960719; CN 1207674 A CN 1996-196993 19960719; KR 99035794 A
 WO 1996-JP2028 19960719, KR 1998-700453 19980121; US 6217910 B1 WO
 1996-JP2028 19960719, US 1998-346 19980428
 FDT AU 9664707 A Based on WO 9703656; EP 841062 A1 Based on WO 9703656; JP
 09506543 X Based on WO 9703656; AU 700961 B Previous Publ. AU 9664707,
 Based on WO 9703656; KR 99035794 A Based on WO 9703656; US 6217910 B1
 Based on WO 9703656
 PRAI JP 1995-206726 19950721
 REP JP 58214333; JP 691150
 IC ICM A61K000-00; A61K009-32; A61K009-50
 ICS A61K047-38
 AB WO 9703656 A UPAB: 19970320
 Granular prepn. comprises gravis prepd. by granulating a drug powder with
 an oily low melting powdery 1 granular material is a molten state and
 melt-coating the gravis with a hydrophobic, oil-absorbent polymer in the
 form of a fine powder.
 USE - The prepn. is used to mask the bitter taste of drugs.
 ADVANTAGE - The prepn. does not solidify even under hot and humid
 conditions.
 Dwg. 0/0

Judith Johnson Philipsen, Patent Information
 Information Management
 Pfizer Global Research and Development
 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105
 Telephone: 734-622-7884 <mailto:Judith.Johnson@pfizer.com>

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/50, 47/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/03656</p> <p>(43) 国際公開日 1997年2月6日(06.02.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02028</p> <p>(22) 国際出願日 1996年7月19日(19.07.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/206726 1995年7月21日(21.07.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 中上博秋(NAKAGAMI, Hiroaki)(JP/JP) 山尾忠直(YAMAO, Tadanao)(JP/JP) 〒134 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) 餅田有生(FUNADA, Ario)(JP/JP) 〒428 静岡県榛原郡金谷町金谷河原588 第一製薬株式会社 生産技術研究所 製剤技術センター内 Shizuoka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: GRANULAR PREPARATION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 粒状製剤及びその製造法</p> <p>(57) Abstract A granular preparation comprising grains which have been prepared by granulating a drug powder with an oily low-melting powdery/granular material in a molten state and melt-coating the grains with a hydrophobic, oil-absorbent polymer compound in the form of a fine powder optionally together with a filler in the form of a fine powder, and a method for producing the same. The preparation does not solidify even under humid and hot conditions and the bitterness of the drug can be effectively masked thereby.</p>		

(57) 要約

本発明は薬物粉体と粉粒状の油性低融点物質とを熔融造粒により造粒した粒状物に微粉状の疎水性で吸油性の高分子化合物を所望により微粉状の賦形剤と共に熔融コーティングによりコーティングした粒状製剤及びその製造法に関し、湿熱条件下でも固結せず、かつ薬物の苦みも効果的にマスク可能な粒状製剤を提供することができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AU	オーストラリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AZ	アゼルバイジャン	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FI	フィンランド	LS	レソト	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LT	リトアニア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SK	スロヴァキア
BJ	ベナン	GN	ギニア	MC	モナコ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MD	モルドヴァ共和国	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	TD	チャド
CA	カナダ	IE	アイルランド	MK	マケドニア共和国	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	ML	マリ	TM	タジキスタン
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TR	トルコ
CH	スイス	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CN	中国	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
		KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		

明 細 書

粒状製剤及びその製造法

技術分野

本発明は湿熱条件下でも固結せず、且つ薬物の不快な味もマスク可能な粒状製剤に関する。

背景技術

医薬品において錠剤やカプセル剤など種々の剤形が知られているが顆粒剤あるいは細粒剤などの粒状製剤の果たす役割は大きい。すなわち、投薬の際、投与量を自由に変えることができることに加え、特に小児や老人の服用性及びコンプライアンスの向上において極めて重要である。そして、近年患者の高齢化が急速に進む中でその需要は増加している。

一方、粒状製剤であっても不快な味を有する薬物が含まれる場合においては必ずしも服用しやすい製剤とはなり得ない。これらの問題点を解決するため種々の製剤学的工夫がなされている。一般に最も多く用いられる製剤手法としてワックスや水不溶性高分子など口中で溶解しないコーティング剤を粒状物表面にコーティングする方法がある。この場合、従来はコーティング剤を有機溶媒に溶解させてスプレーコーティングを施す方法が用いられてきた。しかしながら有機溶媒を使用することは作業者への衛生上の悪影響、環境汚染及び製剤中への残留など問題点が多い。このため最近ではコーティング剤を可塑剤と共に水に分散させてコーティングを施す方法が見いだされ広く用いられるようになった。しかし、この方法もまた水に不安定な物質には不適當であり、更に水易溶性の薬物に適用した場合、薬物がコーティング液に溶けやすいため、コーティング時の粒状物同士の付着による凝集物の発生や被膜形成不良等の欠点を有する。またスプレーコーティングの場合、コーティング速度や温度等、製造条件の変動要因が多いため常に一定品質の製剤を得るための精度の高い条件管理が必要となる。

これとは別に苦味のマスキングを目的として油性物質であるモノステアリン酸グリセリンエステルを低融点物質として使用し、これを微粉状薬物とあるいは微

粉状の賦形剤及び薬物と溶融造粒を行い、得られた粒状物をタルクのみをコーティング剤として溶融コーティングを行う方法があるが、該製法によって得られた粒状物は湿熱条件化に暴露させると経時的に固結する傾向があることがわかった。

一般に、油性物質を含有する造粒品を油性物質の融点以下の温度下に保存すると固結することが知られており（脇山尚樹、ファーム テック ジャパン (Pharm Tech Japan.), vol 10. p819(1994)）、このような粒状物の固結に及ぼす造粒品の物性として造粒品の粒子径、油性物質含有量などが報告されている。このような粒状製剤の凝集抑制法及び固結の防止法として微粉添加剤の少量添加が報告されているが〔P. ヨーク、ジャーナル オブ ファーマシューティカル サイエンス(P. York. J. Pharm. Sci.), 64, 1216-1221(1975)、S. ダウッドバーイ及びC. T. ローデス、ドラッグ デベロップメント アンド インダストリアル ファーマシー(S. Dawoodbhai and C. T. Rhodes, Drug Dev. Ind. Pharm.), 16, 2409-2429(1990)。G. ゴールドら(G. Gold et al.) J. Pharm. Sci., 57, 667-671(1968)〕、逆に、油性物質含有造粒品の系においてはこの微粉添加剤の少量添加は流動性を低下させ、固結を増大させるという特異的現象が報告されている（脇山尚樹、同上文献）。

本発明は、湿熱条件下でも固結せず、かつ薬物の苦みも効果的にマスク可能な粒状製剤を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明は薬物粉体と粉粒状の油性低融点物質とを溶融造粒により造粒した粒状物に微粉状の疎水性で吸油性の高分子化合物を所望により微粉状の賦形剤と共に溶融コーティングによりコーティングした粒状製剤及びその製造法に関する。

本発明において使用される油性低融点物質としては、融点が30～100℃、より好ましくは、50～80℃の油性物質であればよく、その例としてはモノステアリン酸グリセリンエステル、アセチル化グリセリンモノステアレート、ソルビタンモノステアレート、パルミチン酸ヘキサデシル、ステアリン酸オクタデシル等のエステル類、カルナウバロウ、ミツロウなどのロウ類、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、硬化油、木ロウ、カカオ脂などの油

脂類等を、好ましくはモノステアリン酸グリセリンエステルをあげることができる。

該油性低融点物質の粒子径としては、通常850～100 μ mのものが好適に使用されるが、造粒目的、即ち、得られる粒状製剤の種類によりその粒子径は異なる。例えば、顆粒を目的とするならば粒子径850～360 μ m、好ましくは700～350 μ mのものを使用すればよく、又、細粒を目的とするならば250～100 μ m、好ましくは200～110 μ mのものを使用すればよい。

尚、参考例及び実施例以外の本明細書の記載において、「粒子径」という場合は、平均粒子径を意味する。

このような油性低融点物質の使用量は最終的に得られる粒状製剤1重量部において、通常0.01～0.5重量部、好ましくは0.05～0.3重量部使用すればよい。

本発明において使用される薬物としては、特に制限はないが、一般的には本発明の性質及び目的上苦味を有する薬物が好適に使用され、その具体例としては、ネフィラセタム、レボフロキサシン、エカバピド等を挙げることができる。

このような薬物の粒子径については、通常50 μ m以下、好ましくは10～数 μ mのものが使用され、その使用量は、最終的に得られる粒状製剤1重量部において通常0.01～0.5重量部使用される。該薬物を前記油性低融点物質と溶融造粒により造粒する過程においては、所望によりトウモロコシデンプン、乳糖、タルク等の賦形剤を用いて造粒してもよく、これらの賦形剤の粒子径は通常50 μ m以下、又その使用量は適量を、一般的には得られる粒状製剤1重量部において0.02～0.3重量部程度である。

本発明における溶融造粒とは、上記の如き油性低融点物質を中心核としてそのまわりに薬物や賦形剤の粉体を該低融点物質の熱により融解する時に生じる粘着性を利用して流動下均一に付着させ単核状の粒状物を製造する方法をいう（「粒子設計と製剤技術」130～132頁、平成5年10月30日（株）薬業時報社発行）。該溶融造粒は次のようにして行なわれる。即ち、上記の如き微粉状の油性低融点物質と薬物粉体並びに所望により上記の如き賦形剤とを混合し、得られる混合物を前記油性低融点物質の融点以上の温度に加熱しながら流動攪拌し、次

いで冷却することにより薬物や賦形剤を油性低融点物質のまわりに均一に付着させ、次いで融点以下に冷却することにより単核状の粒状物を製造することができる。

上記の如き熔融造粒における加熱温度は、一般的には油性低融点物質の融点よりも5～45℃程度高い温度であり、又、造粒時間は、使用する原材料や製造スケールによっても異なるが、1～10kg程度の製造スケールにおいては通常10～30分間である。

このようにして得られた粒状物に、微粉状の疎水性で且つ吸油性の高分子化合物並びに所望によりタルク等の賦形剤の微粉を熔融コーティングによりコーティングすることにより目的の粒状製剤とすることができる。

ここで、該高分子化合物の疎水性とは、具体的には水よりも油になじむ性質を意味し、このような性質を持った物質は、水に溶けにくい、油や無極性溶媒には溶けやすくなる。一方、吸油性とは、具体的には油を選択的に吸収、膨潤する性質を意味する。

上記の疎水性で且つ吸油性の高分子化合物としては、エチルセルロース等のセルロース誘導体をあげることができ、その粒子径については、通常10μm以下のものが使用され、その使用量は最終的に得られる粒状製剤1重量部において、0.0001～0.5重量部程度、好ましくは0.001～0.1重量部である。

又、上記の熔融コーティングにおいて、所望により添加される賦形剤の粒子径は、通常50μm以下、又その使用量は適量、一般的には得られる粒状物1重量部において0.1～0.5重量部程度である。

本発明における熔融コーティングとは、熔融造粒にて製した粒状物と微粉状のコーティング剤とを混合しこれを流動下油性低融点物質の融点以上に加熱して油性低融点物質を融解、粒状物の表面上に溶出させ、その付着力を利用してコーティング剤を粒状物のまわりに付着させて被覆層を形成させることをいう（「粒子設計と製剤技術」132～134頁平成5年10月30日（株）薬業時報社発行）。

本発明においては、熔融コーティングは次のようにして行えばよい。即ち、上記の如き熔融造粒にて製した粒状物と微粉状の疎水性で吸油性の高分子化合物及び所望により微粒状の賦形剤とを混合し、流動下、転動下、或いは攪拌下、使用

した油性低融点物質の融点以上の温度で加熱して造粒することにより前記高分子化合物を粒状物のまわりに付着させることができ、最終的に油性低融点物質及び高分子化合物、所望により賦形剤からなる被覆層を形成させることができる。

該溶融コーティングにおける加熱条件及び造粒時間は溶融造粒のそれと同じで十分な効果を期待することができる。

溶融コーティング終了後、冷却すれば目的とする粒状製剤を得ることができる。

尚、本発明において使用される各種の粉体を製造するには、ボールミルやジェットミル等の通常の微粉碎法に従って微粉化し、これを、目的の孔径を有する篩を用いて篩過すればよい。

このようにして得られた粒状製剤は適当な孔径を有する篩を用いて篩過し、より均一な粒子径の粒状製剤とすることができる。

かくして得られる粒状製剤は、適当な流動化剤及び／又はコーティング剤と混合すれば、一層好ましい固結防止効果を期待することができる。流動化剤としては、タルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム及びそれらの混合物等を、又、コーティング剤としては、酸化チタン、酸化マグネシウム及びそれらの混合物等をあげることができる。これら流動化剤及び／又はコーティング剤は、上記の如く混合して得られる最終粒状製剤の全量において、通常、1%～5%程度使用される。該流動化剤又はコーティング剤の粒子径については、市販のものの粒子径を使用すれば十分であるが、通常、0.001～75 μm 程の範囲から適宜選択すればよい。

発明を実施するための最良の形態

次に実施例をあげて本発明を具体的に説明する。

参考例 1

流動層造粒機（グラットWSG-5型）にネフィラセタム（平均粒子径：50 μm 以下）1.2kg、タルク（粒子径：100 μm 以下）1.08kg、乳糖（粒子径：250 μm 以下）0.534kg、トウモロコシデンプン（粒子径：125 μm 以下）0.27kg、モノステアリン酸グリセリン（平均粒子径100～200 μm ）0.846kgを入れ吸気温度90℃で加熱流動させながら造粒した後冷

却し、500 μm の篩にて篩過し、粒状物（細粒剤）を得た。この粒状物3.275 kgをタルク（粒子径：前記と同じ）1.650 kgとともに再び流動層造粒機に入れ、吸気温度90℃で加熱しながら流動させ、粉末がすべて被コーティング粒状物に付着（即ち、熔融コーティング）した後（約20分）、ダンパー操作により熱風を室内空気に変え試料温度を40℃まで冷却した粒状物（細粒剤）を得た。

実施例1

参考例1で得た熔融コーティング前の粒状物にタルクの一部をエチルセルロース（平均粒子径：10 μm 以下）に代えてなるコーティング剤の該エチルセルロース量を2～50重量%まで変化させて調製したものを用意し、参考例1と同様の方法で熔融コーティングして粒状物（細粒剤）を得た。

粒状物につき固結試験、口中マスキング試験及び溶出試験（T75%）を行った。固結試験は肉眼によって評価した（表1）。

表1中、+は固結を、±は一部固結を、-は固結なしを示す。

表1 ネフィラセタム細粒の固結におけるエチルセルロース添加量の影響（1ヶ月）

	エチルセルロースのコーティング剤中の重量%					
	参考例1	実施例1A	実施例1B	実施例1C	実施例1D	実施例1E
	0	2	5	10	20	50
25℃ 75%*	-	-	-	-	-	-
30℃ 92%*	±	-	-	-	-	-
40℃ 75%*	+	-	-	-	-	-
50℃	+	-	-	-	-	-

*：湿度

表1から明らかなようにエチルセルロースを添加した場合には、その添加量の増加にかかわらず粒状製剤のブロッキングの防止効果が認められた。

口中マスキング試験は試料0.75 gを口中に含み苦味を感じるまでの時間を測定し（N=6）、平均値を示した（カッコ内は最低値と最高値を示す）。溶出試験は日局一般試験法溶出試験法第2法により行い、水を使用して試験開始後、

2、5、10、15、20、30、40、60分までの試験液をサンプリングし、ネフィラセタムの吸光度を測定し、その溶出率75%に達する時間（T75%）を計算により求めた（表2）。

表2 ネフィラセタム細粒のマスキング時間及び溶出時間（T75%）

	エチルセルロースのコーティング剤中の重量%			
	参考例 1	実施例1A	実施例1B	実施例1C
	0	2	5	1 0
マスキング時間 (秒)	20 (15～24)	25. 1 (19～31)	27. 5 (20～36)	29. 6 (20～38)
溶出時間 (分) (T75%)	7. 2	7. 5	7. 7	8. 9
	エチルセルロースのコーティング剤中の重量%			
	実施例1D	実施例1E		
	2 0	5 0		
マスキング時間 (秒)	28. 0 (18～35)	27. 5 (15～35)		
溶出時間 (分) (T75%)	13. 0	13. 2		

表 2 に示すようにエチルセルロースの添加量を増加するとマス킹時間は徐々に増加する。一方、溶出時間 (T 7 5 %) については添加量が 1 0 % までは無添加の試料と大きな変化はないが添加量が 1 0 % を越すと増加する傾向があった。

実施例 2

実施例 1 A で得られた粒状製剤 9 8 8 g をタルク及び軽質無水ケイ酸の混合物 (混合比 9 : 1 w/w) 1 2 g とよく混合し、流動化剤混合製剤を得た。

参考例 2

流動層造粒機 (F L O - 5 型) にレボフロキサシン (平均粒子径 : 2 0 μ m 以下) 0 . 6 kg、タルク 1 . 5 kg、乳糖 1 . 1 7 6 kg、モノステアリン酸グリセリン (平均粒子径 1 0 0 ~ 2 0 0 μ m) 0 . 9 2 4 kg を入れ吸気温度 9 0 $^{\circ}$ C で加熱流動させながら造粒した後冷却し、5 0 0 μ m の篩にて篩過し、粒状物 (細粒剤) を得た。この粒状物 3 . 5 kg をタルク 1 . 5 kg とともに再び流動層造粒機に入れ、吸気温度 9 0 $^{\circ}$ C で加熱しながら流動させ、粉末がすべて被コーティング粒状物に付着 (溶融コーティング) した後 (約 1 5 分)、ダンパー操作により熱風を室内空気に変え試料温度を 4 0 $^{\circ}$ C まで冷却した粒状物 (細粒剤) を得た。尚、使用したタルク及び乳糖の粒子径は参考例 1 と同じにした。

実施例 3

参考例 2 で得た溶融コーティング前の粒状物にタルクの一部をエチルセルロース (粒子径 : 1 0 μ m 以下) に代えてなるコーティング剤の該エチルセルロース量を 1 1 . 7 重量 % としたものを用意し、参考例 2 と同様の方法で溶融コーティングして粒状物 (細粒剤) を得た。

得られた粒状物につき口中マス킹試験及び溶出試験 (T 7 5 %) を行い、苦味を感じるまでの時間の最低値及び最高値を示し (表 3)、又、溶出率 7 5 % に達する時間を示した (表 3)。

表3 レボフロキサシン細粒のマスキング時間
及び溶出時間 (T 75 %)

	エチルセルロースのコーティング剤中の重量%	
	参考例 2	実施例 3
	0	11.7
マスキング時間 (秒)	20~40	30~50
溶出時間 (分) (T75%)	4.3	7.4

実施例 4

実施例 3 で得られた粒状製剤 967 g を軽質無水ケイ酸及びタルク混合物（混合比：10：1 w/w、混合物の平均粒子径：50 μ m 以下）33 g と混合し、流動化剤混合製剤を得、びん詰めとした。

得られたびん詰め製剤につき以下の固結試験を行った。結果を表 4 に示した。

固結試験方法

試料 20 g を 5 号規格瓶に入れ、びん詰め製剤とし、任意の環境で静置保存する。保存後のびん詰め製剤を室温まで自然冷却（室温 1 時間以上）した後、びんを静かに回転させ、びんを逆さにする。このとき、試料がびん内に残留する場合を +（固結あり）、試料の残留はないが排出した試料に凝集物を認める場合を ±（一部固結）、残留及び凝集物を認めない場合を -（固結なし）とした。

表 4 レボフロキサシン細粒の
固結試験結果

	エチルセルロースのコーティング剤中の重量%	
	参考例 2	実施例 4
	0	11.7
40℃、1ヶ月	+	-
50℃、2週間	+	-
60℃、1週間	+	-

実施例 5

実施例3で得られた粒状製剤959.5gを酸化チタン及び軽質無水ケイ酸（混合比；20.5：20 w/w、混合物の平均粒子径：50 μ m以下）40.5gと混合し、流動化剤およびコーティング剤混合製剤を得、びん詰めとし、固結試験を行った。結果を表5に示した。

表5 レボフロキサシン細粒の
固結試験結果

	実施例5
40℃、2ヶ月	—
50℃、2ヶ月	—
60℃、1週間	—

実施例6

流動層造粒機（FLO-5型）にネフィラセタム（平均粒子径：50 μ m以下）1.2kg、タルク0.87kg、乳糖0.534kg、トウモロコシデンプン（粒子径：125 μ m以下）0.27kg、モノステアリン酸グリセリン（平均粒子径100～200 μ m）0.846kg、クロスカルメロースナトリウム（粒子径：250 μ m以下）0.12kgを入れ吸気温度90℃で加熱流動させながら造粒した後冷却し、500 μ mの篩にて篩過し、粒状物（細粒剤）を得た。この粒状物3.2kgをタルク1.65kgおよびエチルセルロース（平均粒子径：10 μ m以下）0.035kgとともに再び流動層造粒機に入れ、吸気温度90℃で加熱しながら流動させ、粉末がすべて被コーティング粒状物に付着（即ち、溶融コーティング）した後（約20分）、ダンパー操作により熱風を室内空気に変え試料温度を40℃まで冷却した粒状物（細粒剤）を得た。この粒子物980gを酸化チタン及び軽質無水ケイ酸の混合物（混合比；15：5 w/w、混合物の平均粒子径：50 μ m以下）と混合し、流動化剤及びコーティング剤混合製剤を得、そのうち20gを5号規格瓶に入れ、びん詰め製剤とした。尚、使用したタルク及び乳糖の粒子径は参考例1と同じにした。

得られたびん詰め製剤につき固結試験を行った。結果を表6に示した。

表 6 ネフィラセタム細粒の固結試験結果

	実施例 6
40℃、湿度75%、1カ月	—
30℃、湿度92%、1カ月	—
50℃、2カ月	—
60℃、1週間	—

産業上の利用可能性

本発明の粒状製剤は優れた固結の防止効果のみならず、口中における味のマスクング、薬物の溶出、外観、強度、安定性等の点でも優れた性質を有する。またその他にも以下の如き極めて有用な点を有する。

(1) 一般のマスクング粒状物の製造と比較して結合液やコーティング液を調製する必要がない上に製造時間が大幅に短縮でき、また複雑な条件設定を必要とせず簡単な装置によって一定な品質の製品を収率良く製造できる。

(2) 溶媒を使用しないため安全面、衛生面、公害面、製品中への残留等の危険性がなく更に薬物の安定性も損なうことがない。

(3) 油性低融点物質の粒度を変えることにより容易に製品の粒度をコントロールすることができる。例えば造粒時150～250 μ mのモノステアリン酸グリセリンを使用すると粒子径250～500 μ mの細粒剤が得られ、300～850 μ mのモノステアリン酸グリセリンを使用すると粒子径500～1400 μ mの顆粒剤を得ることができる。

(4) 油性低融点物質及び疎水性で吸油性の高分子化合物の量あるいは賦形剤の種類及び量を調節することによりマスクング性や薬物の溶出性を自由にコントロールすることができる。

請 求 の 範 囲

1. 粉粒状の油性低融点物質と薬物粉体とを熔融造粒により造粒した粒状物に微粉状の疎水性で且つ吸油性の高分子化合物を熔融コーティングによりコーティングした粒状製剤。

2. 粉粒状の油性低融点物質と薬物粉体とを熔融造粒により造粒した粒状物に微粉状の疎水性で且つ吸油性の高分子化合物を熔融コーティングによりコーティングさせることを特徴とする粒状製剤の製造法。

3. 油性低融点物質が油脂類である請求の範囲第1項記載の粒状製剤。

4. 油脂類がモノステアリン酸グリセリンエステルである請求の範囲第3項記載の粒状製剤。

5. 疎水性で吸油性の高分子化合物がエチルセルロースである請求の範囲第1項記載の粒状製剤。

6. 薬物がネフィラセタムである請求の範囲第3項、第4項または第5項記載の粒状製剤。

7. 薬物がレボフロキサシンである請求の範囲第3項、第4項または第5項記載の粒状製剤。

8. 油性低融点物質の粒子径が $100 \sim 850 \mu\text{m}$ である請求の範囲第1項、第3項、第4項、第5項、第6項及び第7項のいずれか1項記載の粒状製剤。

9. 薬物の粒子径が $50 \mu\text{m}$ 以下である請求の範囲第8項記載の粒状製剤。

10. 粉粒状の油性低融点物質と薬物粉体とを熔融造粒により造粒した粒状物に微粉状の疎水性で且つ吸油性の高分子化合物を熔融コーティングによりコーティングした粒状製剤と流動化剤及び／又はコーティング剤との混合物。

11. 薬物がネフィラセタムで、油性低融点物質がモノステアリン酸グリセリンエステルで、疎水性で吸油性の高分子化合物がエチルセルロースで、流動化剤が軽質無水ケイ酸で、コーティング剤が酸化チタンである請求の範囲第10項記載の混合物。

12. 薬物がレボフロキサシンで、油性低融点物質がモノステアリン酸グリセリンエステルで、疎水性で吸油性の高分子化合物がエチルセルロースで、流動化

剤が軽質無水ケイ酸で、コーティング剤が酸化チタンである請求の範囲第 10 項記載の混合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K9/50, A61K47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K9/14-16, 9/50-9/64, A61K47/30-47/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-91150, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), Arpil 5, 1994 (05. 04. 94) (Family: none)	1 - 12
A	JP, 58-214333, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), December 13, 1983 (13. 12. 83) (Family: none)	1 - 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 14, 1996 (14. 10. 96)

Date of mailing of the international search report

October 22, 1996 (22. 10. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K9/50、A61K47/38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K9/14-16、9/50-9/64、A61K47/30-47/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P、6-91150、A (第一製薬株式会社) 5. 4月. 1994 (05.04. 1994) (ファミリーなし)	1-12
A	J P、58-214333、A (第一製薬株式会社) 13. 12月1983 (12. 12. 83) (ファミリーなし)	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 10. 96

国際調査報告の発送日

22.10.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後藤 圭次

4 C

7329

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

THIS PAGE BLANK (USPTO)